

Aus der Universitäts-Strahlenklinik Marburg/Lahn

Direktor: Prof. Dr. med. R. du Mesnil de Rochemont

Das hämatopoetische Gewebe nach Bestrahlung der normalen und geschädigten Leber

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der gesamten Medizin
der hohen Medizinischen Fakultät
der Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von

Jürgen Schmidt
aus Kassel

Marburg 1966

Fotodruck von Erich Mauersberger in Marburg

Aus der Universitäts-Strahlenklinik Marburg/Lahn
Direktor: Prof. Dr. med. R. du Mesnil de Rochemont

Das hämatopoetische Gewebe nach Bestrahlung der normalen und geschädigten Leber

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der gesamten Medizin
der hohen Medizinischen Fakultät
der Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von

Jürgen Schmidt

aus Kassel

Marburg 1966

Fotodruck von Erich Mauersberger in Marburg



Angenommen von der Medizinischen Fakultät
der Universität Marburg am 7.7.1966
gedruckt mit Genehmigung der Fakultät
Dekan: Prof.Dr.med.O.Braun-Falco
Referent: Doz.Dr.R.Schneider
Correferent: Prof.Dr.med.R.du Mesnil de Rochemont

INHALTSVERZEICHNIS

- I. Einleitung
- II. Problemstellung
- III. Literaturbefunde
 - 1. Die Beziehung zwischen Leber, Milz und Knochenmark
 - 2. Veränderungen des Lebergewebes nach experimenteller Vergiftung mit Thioacetamid
 - 3. Die Wirkung von Röntgenbestrahlung auf das Lebergewebe
 - 4. Die Auswirkungen der Splenektomie auf das hämatopoetische System
 - 5. Die sog. Hypersplenie
 - 6. Über den Einfluß von Milzbestrahlung auf das Knochenmark
 - 7. Die Zytologie des Knochenmarks
 - a) Die Erythropoese
 - b) Die Granulopoese
 - c) Die histiozytären Zellelemente
 - d) Das megakaryozytäre System
 - e) Die Lymphozytopoese
 - f) Das Knochenmark und das periphere Blutbild bei der Ratte
- IV. Methodik und Versuchsanordnung
 - 1. Bestrahlungstechnik
 - 2. Splenektomie
 - 3. Vergiftung der Versuchstiere
 - 4. Blut- und Knochenmarksuntersuchungen
- V. Eigene Versuchsergebnisse
- VI. Diskussion
- VII. Zusammenfassung
- VIII. Literaturverzeichnis

Das hämatopoetische Gewebe nach Bestrahlung der normalen und geschädigten Leber

I. EINLEITUNG:

Die Leber beteiligt sich an der fetalen Erythro- und Myelopoese (BARGMANN).

Während des postnatalen Lebensabschnittes greift sie in die Blutbildung nur dann ein, wenn pathologische Bedingungen vorliegen (GORDON, HOLDER und FEITELBERG; HAMPERL; ROHR; WYATT und SOMMERS). GORDON, HOLDER und FEITELBERG haben in den periportalen Leberfeldern splenektomierter Ratten lymphatische Herde beobachtet. Ihnen hat man die Eigenschaft zugesprochen, zumindest Teile der Milzfunktion übernehmen zu können (MIESCHER; NICOL, BILBEY und WARE; WEINREICH).

Da im Rahmen der eigenen Versuche auch die Verhältnisse nach Milzentfernung geprüft worden sind, soll vorausgeschickt werden, daß eine splenogene Beeinflussung des Blutbildes ebenfalls bekannt ist (BAUER und HARTWEG; BOCK und FRENZEL; BREU, REIMER und SCHNEIDER; BÜCHERL und SCHWAB; JOMBRES; KUMAR, MANGALIK und SEN; LORBER; MIESCHER; SZASZ und LUX; WEINREICH).

Untersuchungen an Ratten mit CCl_4 -geschädigter Leber (HIGGINS und STASNEY) und an Patienten mit chronischen Lebererkrankungen haben als Thema den Einfluß der Leber auf die Hämatopoese gehabt (ALDER; BERMAN, AXELROD, HORAN, JACOBSON, SHARP und VONDERHEIDE; FELLINGER und KLIMA; KELLER; KORINTH; KRAMER; MARINA; WYATT und SOMMERS).

Die Leber an sich scheint nach den Untersuchungsergebnissen mehrerer Autoren (AGOSTINI und SESSA; BIANCHI; GILBERT, JUNET und KADRUKA; LIVINGSTONE und McCALLION; POHLE und BUNTING; SCHERER; VOGELL;

ZAPPALA) relativ strahlensensibel zu sein, während im Gegensatz dazu BIRZLE und FLIEGEL; SKALKA und SOSKOVA, VERGA und CALI sowie WILSON und STOWELL aufgrund ihrer Versuchsergebnisse für eine relative Strahlenresistenz dieses Organs plädieren.

II. PROBLEMSTELLUNG:

Folgende Arbeit soll prüfen, inwiefern eine Strahlenbelastung von normalem und geschädigtem Lebergewebe unter der Klinik angepaßten Versuchsbedingungen zu stärkeren Komplikationen führen kann.

III. LITERATURBEFUNDE:

1. Die Beziehungen zwischen Leber, Milz und Knochenmark

Es ist allgemein bekannt, daß die Leber das "Laboratorium" des Wirbeltierorganismus ist. In ihr laufen eine Vielzahl analytischer und katalytischer Stoffwechselvorgänge ab. Auch an der Hämatopoese hat sie maßgeblichen Anteil (BARGMANN). An der fetalen Blutbildung ist sie neben Milz und Knochenmark vom 11. Embryonaltag an (JACOBSEN und PLUM) als physiologischer Partner an der Produktion roter und weißer Blutzellen und retikulohistiozytärer Zellelemente beteiligt (BARGMANN), nach kurzem postnatalem Lebensabschnitt - ca. 20 Tage (JACOBSEN und PLUM) - jedoch nur im Rahmen der Tätigkeit des RHS (BARGMANN).

Nur unter pathologischen Bedingungen tritt in den portalen Leberfeldern wieder hämatopoetisches Gewebe auf (GORDON, HOLDER und FEITELBERG; HAMPERL; WYATT und SOMMERS). Als Ursache kommen in Frage: Eine gestörte Markfunktion, insbesondere Knochenmarkskarzinomen und Osteosklerose (ROHR; WYATT und SOMMERS), eine

krankhaft veränderte Milz oder beides (GRUNDMANN). Bei intakter Milz kann die gleichzeitig in der roten Milzpulpa aktivierte Hämatopoese so ausgeprägt sein, daß manche Bezirke nicht von einer Knochenmarkshyperplasie zu unterscheiden sind (BLOCK und JACOBSON).

Ein völliger Ausfall der Milz durch Verschluß der art. lienalis bzw. Splenektomie führt zur kompensatorischen Hypertrophie des RHS in der Leber (NICOL, BILBEY und WARE) und dem Knochenmark (KUMAR, MANGALIK und SEN).

Hepatosplenale Beziehungen ergeben sich auch aus der Kreislaufsituation. Durch die hepatogene Pfortaderstauung beim sog. Hypersplenismus bei Leberzirrhose (MEYTHALER, KÜHNLEIN und SÖLLA) kommt es nach GRUNDMANN zu ausgeprägten Veränderungen der kleinen Milzgefäße. Die Sinus würden teils starr, teils vernarben und gäben so die Ursache für eine Milzfibrose ab; durch die ungünstige Abflußbehinderung entstünden peristatische Zustände mit all ihren Folgen für die Blutzellbildung.

Eine Milzfibrose liegt auch beim M. Banti vor. Prinzipielle Unterschiede zur splenomegalen Leberzirrhose bestünden aus histologischer Sicht nicht (GRUNDMANN).

Bei chronischen Lebererkrankungen sind bisher nur unspezifische Einflüsse auf das Knochenmark beschrieben worden (ALDER; BERMAN, AXELROD, HORAN, JACOBSEN, SHARP und VONDER-HEIDE; FELLINGER und KLIMA; KELLER; KORINTH; KRAMER).

Das Mark kann eine normoblastische Hyperplasie zeigen (ALDER; BERMAN, AXELROD, HORAN, JACOBSON, SHARP und VONDER-HEIDE; FELLINGER und KLIMA), die mit einer Abnahme oder gar Umkehr des erythro-myelopoetischen Quotienten einhergeht (BERMAN, AXELROD, HORAN, JACOBSON, SHARP und VONDER-HEIDE). Die Zahl der Megakaryozyten ist leicht erhöht (BERMAN, AXELROD, HORAN, JACOBSON, SHARP und VONDER-HEIDE; KORINTH). Während BERMAN, AXELROD, HORAN, JACOBSON, SHARP und VONDER-

HEIDE eine Knochenmarkshypoplasie nur im Tierversuch sehen, bestätigt sie KRAMER beim Menschen.

Nach Ansicht von KELLER sollen die bei alleiniger Lebererkrankung des Menschen erhobenen Knochenmarksbefunde ausschließlich auf einer unkritischen Auswahl der Zirrhose- und Hepatitisfälle beruhen.

2. Veränderungen des Lebergewebes nach experimenteller Vergiftung mit Thioacetamid

Inwiefern das Knochenmark schon primär durch das die Leber schädigende Agens selbst verändert wird, ist bisher ungeprüft. POPPER und SCHAFFNER berichten, daß nach dreijähriger peroraler Zufuhr bei Ratten ein hepatocellulärer Leberkrebs auftritt, und FEMMER sieht nach monatelangen, intraperitonealen Injektionen von Monomethyl- und Dimethylthioacetamid histologische Veränderungen, die dem Bild einer Leberzirrhose mit Hyperplasie der Gallenkanälchen gleichen. Blutchemisch zeigen sich die ersten Veränderungen der Rattenleber bei peroraler Zufuhr einer 0,032%-igen Thioacetamidlösung als Trinkwasser von der 6. Woche an. Die ersten histologischen Charakteristika, belegt durch eine Aktivierung des Leberbindegewebes, treten ab 17. Woche auf (HIRAYAMA und HARTMANN).

3. Die Wirkung von Röntgenbestrahlung auf das Lebergewebe

Die ersten grundlegenden Arbeiten über den Einfluß von Röntgenbestrahlungen auf innere Organe stammen von HEINEKE (1905). NEUDA zeigt, daß die Leber selbst eine Rolle bei der Verträglichkeit einer Strahlentherapie spielt und FRITZ-NIGGLI weist nach, daß physiologische Ausfälle eher vorhanden sind als histologische Störungen.

Obgleich perkutane Leberbestrahlungen beim Menschen bis

3 000 R symptomlos bleiben sollen (INGOLD, REED, KAPLAN und BAGSHAW), sind im Experiment schon Leberstörungen nach lokalen Dosen von 90 R (Proband) bis 2 800 R (Tier) beschrieben worden (AGOSTINI und SESSA; BIANCHI; BIRZLE und FLIEGEL; GILBERT, JUNET und KADRUKA; GLAUSER; LIVINGSTONE und McCALLION; POHLE und BUNTING; SCHERER; VOGELL; SKALKA und SOSKOVA; ZAPPALA).

Eine Verfettung der Rattenleber nach operativer Verlagerung und direkter Organbestrahlung beobachten SKALKA und SOSKOVA nach einzeitiger Dosis von 630 R und AGOSTINI und SESSA nach 1 400 R. Bei perkutaner Bestrahlung der Leberregion finden POHLE und BUNTING gleiche Veränderungen des Organs nach einer einmaligen Dosis von 2 000 R. Die von AGOSTINI und SESSA sowie SKALKA und SOSKOVA erhobenen Befunde nach gleichhoher Ganzkörperbestrahlung sollen im wesentlichen übereinstimmen.

Während in der älteren Literatur angegeben wird, daß eine perkutane Leberbestrahlung - mit 90 R beim Menschen (ZAPPALA) bzw. 200 bis 300 R beim Hund (BIANCHI) - die Leberfunktion steigere, ist nach neueren Untersuchungen jedoch sicher, daß es sich um eine Störung der normalen Zellaktivität und Zelleistung handelt. So berichten LIVINGSTONE und McCALLION, daß es nach lokaler Bestrahlung der Hamsterleber mit der einmaligen Dosis von 200 R nach 8 und 16 Std. zu einer Abnahme der Plasmabasophilie und einem markanten Schwund der sudanophilen Substanzen kommt.

Das Leberregenerat partiell hepatektomierter und mit 500 R totalbestrahlter Tiere erreicht nicht das Gewicht von Kontrolltieren, bei denen die Leber durch Blei abgedeckt ist. Schirmt man hingegen das Knochenmark ab, so ist das Volumen des Leberregenerats größer, obwohl es nicht das der Kontrolltiere erreicht (CZEIZEL, VACZO und KERTAI).

Eine unmittelbare Folge einer einzeitigen lokalen Leberbestrahlung soll eine vorübergehende Durchblutungsminderung des Organs sein. Der nach drei bis vier Tagen reversible Vorgang soll nach PIOVELLA, MAZZOLENI und DE SILVESTRI seine morphologische Ursache in einer vorübergehenden Öffnung der portalen Anastomosen mit Verlangsamung und teilweiser Richtungsumkehr des Blutstromes haben.

Zusammenfassend kann gesagt werden, daß eine lokale perkutane Leberbestrahlung immer histologisch faßbare Bilder liefert, wenn die eingestrahlte Dosis 1 000 R übersteigt (AGOSTINI und SESSA; BIANCHI; GLAUSER; LIVINGSTONE und McCALLION; POHLE und BUNTING; SCHERER; VOGELL). Die dabei auftretenden, mikroskopisch sichtbaren Zellveränderungen sind reversibel, falls die eingestrahlte Dosis 2 000 R nicht übersteigt (POHLE und BUNTING).

4. Die Auswirkungen der Splenektomie auf das hämatopoetische System

Im Gegensatz zur Leber beurteilt man heute den Einfluß der Milz auf das Knochenmark sicherer, obgleich man noch immer über ihr Wirkungsprinzip diskutiert. Hierbei geht es um die Frage, ob eine direkte oder indirekte Fernwirkung auf das Knochenmark vorliegt. Indirekt, da die Milz primär nur den Untergang der einzelnen Blutelemente bewirkt, wodurch sekundär eine Rückwirkung auf die Leistung des Markes ausgelöst werden soll.

Die Splenektomie hat die Frage nicht lösen können, weil die Milz keinen organspezifischen Charakter hat.

Für die physiologische Beziehung zwischen Milz und Knochenmark gibt HEILMEYER zusammenfassend folgendes Schema an:

Humorale Milzwirkstoffe

spezifisch	unspezifisch
nicht ersetzbar	durch andere Gewebe ersetzbar
Entkernung der Erythro- zyten, Eiseneinbau in das Hämoglobin, Hämoglobinsynthese	Regulation der Erythro- zytenzahl, Leukozyten- zahl, Thrombozytenzahl

Die häufigsten Veränderungen nach Milzexstirpation sind das Auftreten von Howell-Jolly-Körperchen in den Erythrozyten (BOCK und FRENZEL), eine Vermehrung der Retikulozyten und manchmal eine Ausschwemmung von Normoblasten (LORBER). Gelegentlich kommen peripher Schießscheibenzellen vor (HEILMEYER). Die Befunde zeigen, daß unreife Zellen das Knochenmark verlassen haben und die hemmende Funktion der Milz fehlt. Der Siderozytenanstieg wird als fortgefallene Abbaufunktion der Milz erklärt, die nicht vom verbliebenen RHS übernommen werden kann (MATTIOLI und ROCCA-ROSETTI).

Die nach Splenektomie auftretende Retikulozytose und Normoblastämie ist nicht von Veränderungen im erythro-myelopoetischen Quotienten gefolgt (LORBER). Nach anfänglichem Auftreten von Neutrophilen nach Milzexstirpation folgt meist eine Lymphozytose, teils auch Monozytose (BAUER und HARTWEG; BREU, REIMER und SCHNEIDER; BÜCHERL und SCHWAB; SZASZ und LUX). Bei gleichzeitiger Untersuchung des Knochenmarks wird ganz allgemein eine Markhyperplasie und eine Überproduktion des myeloischen und lymphoiden Gewebes beschrieben (SZASZ und LUX; VEBER, BEUTEGEAT und DUMAS;

ZWICKER). KUMAR, MANGALIK und SEN erklären die vermehrte Zellausschwemmung mit einem gleichzeitigen Fortfall einer Hemmfunktion der Milz auf Knochenmark und Lymphopoese. Nach BÜCHERL und SCHWAB sowie RIGLER, ROSENKRANZ und BOUVIER ist die Lymphozytose möglicherweise humoral bedingt. Ein Einfluß der Nebennierenrinde soll angeblich nicht bestehen (BÜCHERL und SCHWAB). Zur Monozytose kommt gleichzeitig eine Hyperplasie des Markretikulum hinzu, die als Kompensationserscheinung gegenüber der Splenektomie gedeutet wird (SZASZ und LUX).

Gleichzeitig durchgeführte Blut- und Knochenmarksuntersuchungen ergeben eine Vermehrung der Megakaryozyten mit gesteigerter Aktivität zur Plättchenbildung, sowie eine Thrombozytose vom 2. bis 9. Tag (LORBER) bzw. 10. bis 31. Tag (ZWICKER). Je geringer der Ausgangswert, umso höher ist dieser Plättchenanstieg (ZWICKER).

Nach BOCK und FRENZEL ist eine splenogene Knochenmarkshemmung unbestritten. Dies bestätigt auch JOMBRES im Nachversuch. BOCK und FRENZEL ist es gelungen, im Kaninchenversuch zu demonstrieren, daß nach Ableitung des ganzen Milzvenenblutes in die vena cava cranialis die Erythrozyten um durchschnittlich 35%, die Granulozyten und Thrombozyten um ca. 50% mehrere Wochen lang absinken. Zur Erklärung ihres Befundes nehmen die Autoren einen knochenmarksspezifischen Hemmstoff an, der durch Umgehung des Leberfilters dem Knochenmark in höherer Konzentration angeboten wird.

5. Die sog. Hypersplenie

Pathologische Beziehungen zwischen Milz und Knochenmark hat als erster EPPINGER im Jahre 1913 beschrieben. Hypersplenie ist nach ihm eine mit Milztumor einhergehende Anämie. Diesen klinischen Begriff hat FRANK durch die Annahme erweitert, daß in der Milz Hemmstoffe gebildet würden, welche die Hämatopoese

regulieren. Im Falle einer Hypersplenie würde demnach die überschießende Produktion solcher Milzwirkstoffe eine splenopathische Markhemmung auslösen. In der folgenden Zeit ist die Auffassung vertreten worden, daß schon eine gesunde Milz blutzellenregulierend wirke. Als Beweis hat man das Auftreten einer Leukozytose und Thrombozytose sowie eine unvollständige Erythrozytenreifung gewertet, verbunden mit vorzeitiger Ausschwemmung nach Splenektomie (HEILMEYER). Nach neueren Befunden gilt es als sicher, daß es sich bei der Hypersplenie nicht um eine Addition physiologischer Leistungen, sondern um eine durchaus abwegige und somit primär krankhafte Tätigkeit der Milz handelt (DAMESHEK). Nach GRUNDMANN läßt sich das histologische Substrat der Milz in drei Komponenten untergliedern, je nachdem welcher Gewebsanteil eine erhebliche Zellvermehrung zeigt:

Eine lymphatische Hyperplasie kennzeichnet die thrombozytopenischen Formen (M.Werlhof).

Eine solche der Sinusendothelien ist für intrasplenische Hämolysen charakteristisch (hereditäre Mikrosphärozytose). Bei einer Panmyelopathie findet man eine Hyperplasie des Retikulum in Verbindung mit großen Follikeln und besonders breiter Follikelrandzone. GRUNDMANN schränkt allerdings ein, daß aufgrund bestimmter histologischer Bilder dennoch nicht auf die Funktion der Milz geschlossen werden kann.

6. Über den Einfluß von Milzbestrahlung auf das Knochenmark

Die Hypothese von FRANK, daß die Milz einen Knochenmarkhemmstoff produziere, ist in den folgenden Jahren auch aus strahlenhämatologischer Sicht geprüft worden. Die unterschiedlichen Strahlenqualitäten, die verschiedenen Tierspezies und Dosisbereiche sowie die jeweiligen Bestrahlungsarten lassen nicht immer einen detaillierten Vergleich zu. Es ist wichtig, die nach

Ganzkörperbestrahlung erhobenen Befunde von denen nach Teilkörperbestrahlung zu trennen.

Bei Mäusen nach 600 R Ganzkörperbestrahlung und abgeschirmter Milz kommt es zu einer ektopischen Erythropoese im abgedeckten Organ, so daß keine wesentliche Anämie auftritt (JACOBSON, MARKS, GASTON, ROBSON und ZIRKLE).

Operative Vorverlagerung und isolierte Bestrahlung der Milz mit 1 025 R ergibt beim Kaninchen einen Schwund sämtlicher hämatopoetischer Zellen im Knochenmark. Die Markschnittpräparate zeigen nur noch diffuse Blutungen und erweiterte Markvenensinus (JACOBSON, SIMMONDS, BETHARD, MARKS und ROBSON).

Die fraktionierte perkutane Milzbestrahlung bei chronischer myeloischer Leukämie des Menschen führt zu einer Verminderung des blutzellbildenden Markzellgehaltes.

Untersucht man den Einfluß der Milz auf die Reaktion des lokalbestrahlten Markes, so ist nach HARTWEG zu berücksichtigen, daß unbestrahlte Markabschnitte einen "Regenerationsfaktor" freisetzen, der eine wesentlich schnellere Erholung des vom Strahlensult getroffenen Markes bewirkt. Nach BAUER und HARTWEG ereignet sich nach Bestrahlung einer Rattentibia mit 500 R bei splenektomierten und nicht milz-exstirpierten Wistaratten folgendes:

Milzlose Tiere überwinden einen am Mark gesetzten Strahlenschaden schneller. Bei ihnen setzt die regeneratorische Granulopoese und Erythropoese früher ein; außerdem kommt es zu einer Vermehrung der ausschwemmungsfähigen, reifen Zellen. Das Mark zeigt demgemäß eine eindeutige Rechtsverschiebung. Ratten mit Milz weisen im strahlengeschädigten Gebiet eine Umwandlung der blutbildenden Zellen in Fettmark auf. Wenn bei gleicher Versuchsanordnung die Milz drei Tage später einmalig mit 150 R belegt wird, dann stellt man eine Hemmwirkung auf die Markregeneration

1. Proerythroblast: Durchschnittlich $15\ \mu$ groß, der Kern ist rund und zeigt eine dichte Chromatinzeichnung; besondere Charakteristika fehlen noch. Das Protoplasma weist eine intensive Blaufärbung auf.
2. Makroblast: Durchmesser etwa $12\ \mu$. Zunehmende Verdichtung der Chromatinstruktur, basophiles Protoplasma.
3. Normoblast: $9,5$ bis $11\ \mu$ groß. Er nähert sich in Form und Farbe den Normozyten.

Eine exakte Zuordnung dieser Zelltypen zu den einzelnen Reifungsstadien ist bei der Ratte wegen der oft inäquaten Plasmafärbung und Kernstruktur nicht möglich. Deshalb fassen wir alle roten Vorstufen unter dem Sammelbegriff "Erythroblasten" zusammen.

b) Granulopoese:

Die Granulopoese findet postfetal nur im Mark statt. Der Myeloblast ist annähernd mit dem Hämozytoblasten gleichzusetzen, den viele Hämatologen als die gemeinsame Stammzelle der Erythro- und Granulopoese ansehen.

Im Gegensatz zu den roten Vorstufen sind die weißen Zellelemente meist gut zu differenzieren. Wir unterscheiden im einzelnen:

1. Myeloblast: Sein Durchmesser liegt bei 10 bis $15\ \mu$; er weist nur selten eine Granulierung auf. Der Kern besitzt meist zwei Nukleolen, selten drei.
2. Promyelozyt: Seine Größe schwankt zwischen 20 und $25\ \mu$, er ist granuliert und bei der Ratte vom Myelozyt nicht immer abzugrenzen.
3. Myelozyt: Er ist bei der Ratte meist 25 bis $30\ \mu$ groß. Da in diesem Entwicklungsstadium eine verschiedene Granuladifferenzierung einsetzt, kann man neutrophile, eosinophile und baso-

phile unterscheiden.

4. Metamyelozyt: Bei dieser Gruppe handelt es sich um reife Myelozyten, die durch einen "würstchenförmigen" Kern auffallen.
5. Stabkernige: Sie gehen durch Streckung des Kerns aus den Metamyelozyten hervor.
6. Segmentkernige: Der Übergang von den Stabkernigen zu diesen Zellelementen ist definitionsgemäß festgelegt. ROHR ordnet bereits alle diejenigen Formen, bei denen die Kerneinschnürung auf $1/3$ bis $1/2$ der ursprünglichen Kernbreite erfolgt ist, den Segmentkernigen zu. Ihr Anteil im normalen Markausstrich liegt bei 12 bis 36%, ihre Größe schwankt zwischen 16 und 18 μ . Die eosinophilen Granulozyten sind durch die oxyphilen großen Granula im Protoplasma und nur wenig segmentierten Kerne gekennzeichnet.

Bemerkenswert ist, daß bei der Ratte lochkernige Myelozyten anzutreffen sind. Ihre Herkunft ist bisher nicht geklärt (SCHERMER).

c) Die histiozytären Zellelemente:

Wir unterscheiden im Knochenmark folgende Zelltypen des RHS:

1. Die kleine lymphoide Retikulumzelle
2. Die große Retikulumzelle
3. Die retikuläre Plasmazelle
4. Die Gewebsmastzelle
5. Die phagozytierende Retikulumzelle (Makrophage)
6. Die Knochenmarks-Fettzelle

Ad 1) Oftmals kann man die kleinen lymphoiden Retikulumzellen zu regelrechten Zellnestern angeordnet finden. Sie unterscheiden sich kaum von den nacktkernigen Lymphozyten.

Ad 3) Die retikuläre Plasmazelle wird bis zu $20\ \mu$ groß. Das mitunter vakuolenreiche Protoplasma ist basophil; in ihm ruht der Kern in exzentrischer Lage; selten hat er Radspeichenstruktur.

Ad 4) Gewebsmastzellen finden sich im Knochenmark nur selten. Aufgrund ihres Aussehens werden sie bei der Ratte treffend als "Kugelzellhaufen" (PLUM) bezeichnet.

d) Das megakaryozytäre System:

Nach der inzwischen von BARGMANN bewiesenen Wright'schen Theorie entstehen die Blutplättchen durch Abschnürung aus den Megakaryozyten. Diese können bis $50\ \mu$ groß werden. Den umfangreichsten Teil eines Megakaryozyten macht das Protoplasma aus. Der stark gelappte Kern ist vielgestaltig.

e) Die Lymphozytopoese:

Im Knochenmark der Ratte findet man - im Gegensatz zum peripheren Blut - nur selten Lymphozyten. Sie sind von den lymphoiden Zellelementen nicht abgrenzbar. Bei den ausgereiften Formen ist der relativ große Kern auffällig, der nur von einem schmalen Protoplasma-
saum umgeben ist. Die Größe schwankt zwischen 9 und $12\ \mu$.

f) Knochenmark und peripheres Blutbild bei der Ratte

Eine zahlenmäßige Auswertung des peripheren Blutbildes und Knochenmarkes der weißen Laboratoriumsratte ergibt andere Werte als die vom Menschen bekannten.

SCHERMER gibt für das periphere Blutbild der Ratte an:

Hämoglobin in g% : 13,6 bis 19 (im Durchschnitt: 16)

Erythrozyten : 7 bis 9,7 Millionen

Gesamt-Leukozyten: 6 000 bis 25 600 (im Durchschnitt:

12 000)

davon Lymphozyten: 62 bis 75% (in absoluten Zahlen:

12 000 bis 19 200)

Nach HIGGINS und MACHELLA (1939) sowie TÖPPNER (1942) sind die einzelnen Zelltypen des Knochenmarks wie folgt verteilt (Angaben in Prozenten):

	HIGGINS und MACHELLA	TÖPPNER
Myeloblasten	0,42	1
Promyelozyten	2,31	4
Myelozyten	2,78	18
Metamyelozyten	21	4
Stabkernige		3
Segmentkernige	16,93	17
Eosinophile aller Art	11,75	8
Basophile aller Art	0,95	0 - 1
Proerythroblasten		0 - 1
Erythroblasten	36,51	36
Normoblasten		7
Lymphozyten	2,96	0
Monozyten	0,97	0
Plasmazellen	0,51	0 - 2
Megakaryozyten		keine Angabe
<u>Erythropoese</u> =	<u>115,8</u>	<u>61,1</u>
<u>Leukopoese</u>	<u>100,0</u>	<u>100,0</u>

IV. METHODIK:

Als Versuchstiere dienten Albinoratten eines Inzuchtstammes, die Trinkwasser und ein standardisiertes Preßfutter ad libitum erhielten. Pro Gruppe wurden 12 Tiere untersucht.

Die Leber und die Milz wurden mit der Nahbestrahlungseinheit "Müller RT 100" bei 85 kV, 8 mA und einem Al-Filter von 1,25 mm bestrahlt. Die Tubusse betrugen bei der Bestrahlung der Leber oder der Milz 3,5 cm Durchmesser, bei der beider Organe hingegen 5,0 cm.

Die Splenektomie erfolgte auf übliche Weise.

Zur Parenchymschädigung der Leber wurde als Trinkflüssigkeit 20 Tage lang eine Thioacetamidlösung folgender Zusammensetzung verabreicht:

Thioacetamid p.a. 250 mg
Spiritus absolutus 50 ml
Leitungswasser 5 000 ml

Es ergaben sich folgende Versuchsgruppen:

1. Gruppe : Leberbestrahlung mit 5 x 600 R
2. Gruppe : Simultane Leber- und Milzbestrahlung mit je 5 x 300 R
3. Gruppe : Leberbestrahlung mit 5 x 600 R, 9 Tage Pause, Milzbestrahlung mit 5 x 600 R
4. Gruppe : Leberschaden durch Thioacetamid, 9 Tage Pause, Leberbestrahlung mit 5 x 600 R
5. Gruppe : Leberschaden durch Thioacetamid, 9 Tage Pause, Milzbestrahlung mit 5 x 600 R
6. Gruppe : Splenektomie, ab 30. Tag Leberbestrahlung mit 5 x 600 R
7. Gruppe : Leberschaden durch Thioacetamid
8. Gruppe : Splenektomie
9. Gruppe : Milzbestrahlung mit 5 x 600 R
10. Gruppe : Kontrolltiere

Die Blut- und Knochenmarksuntersuchungen fanden in gleichen Abständen bei allen Tiergruppen statt. Die Zellzahlen für das periphere Blutbild aller Gruppen wurden in absoluten Zahlen angegeben. Die graphische Darstellung der Granulozytenzahlen der Gruppen 1 - 9 (s. Abb. 1 - 9) entstand aus der Differenz zwischen den ausgezählten Gesamt-Leukozyten und dem entsprechenden Lymphozytenanteil.

Die Aufteilung der einzelnen Zellelemente des Knochenmarks erfolgte in %. Bei der Aufstellung des erythro-myelopoetischen Quotienten wurde die Anzahl der Zellen der roten Reihe zu 100 weißen Vorstufen in Beziehung gesetzt.

Zwecks Angabe des soeben genannten Quotienten werden alle weißen Vorstufen bis zu den Stabkernigen

und zusätzlich die unreifen, eosinophilen Leukozyten berücksichtigt.

Um so viele Fehlerquellen wie nur möglich auszuschalten, wurden die Experimente zeitlich so verteilt, daß alle Blutentnahmen und Knochenmarksuntersuchungen in den Versuchsgruppen an gleich alten Versuchstieren, also zum gleichen Zeitpunkt, erfolgten.

Diejenigen Versuchsgruppen einer Sendung etwa gleichalter Tiere, die nur einer kurzen Experimentdauer unterzogen wurden, mußten dementsprechend länger warten, bis an ihnen die Behandlung beginnen konnte.

Altersbedingte Befundänderungen konnten dadurch vermieden werden.

V. EIGENE VERSUCHSERGEBNISSE:

Die Zellzahlen für die peripheren Blutbilder aller Versuchstiere sind statistisch ausgewertet worden. Es wurde der mittlere Fehler des Mittelwertes berechnet und in Form der Standardabweichung angegeben.

Die Aufstellung aller erythro-myelopoetischen Quotienten des Knochenmarks erfolgte nach dem arithmetischen Mittel; bei der Aufgliederung der einzelnen Zellelemente wurde nur die Streubreite in Prozenten errechnet.

Bei den durchgeführten Kontrolluntersuchungen wurden folgende Normalbefunde erhoben:

Peripheres Blutbild: Hämoglobin in g%: $14, 27 \pm 0,43$
Erythrozyten: $8\ 290\ 000 \pm 770\ 000$
Gesamt-Leukozyten: $18\ 846 \pm 427$
davon Lymphozyten: $13\ 897 \pm 283$

Im normalen Knochenmarksausstrich lag der Anteil der erythropoetischen Reihe bei 84,9 Zellen bezogen auf 100 Zellelemente der Leukopoese. Eine Aufschlüsselung des normalen Knochenmarks ergab folgende Werte:

Myeloblasten	0 - 1 %
unreife Myelozyten	3 - 5 %
reife Myelozyten	10 - 14 %
Metamyelozyten	1 - 6 %
Stabkernige	6 - 12 %
Segmentkernige	24 - 27 %
unreife Eosinophile	1 - 10 %
reife Eosinophile	6 - 14 %
Plasmazellen	1 - 5 %
kleine lymphoide Retikulumzellen	0 - 12 %
große lymphoide Retikulumzellen	1 - 2 %
Megakaryozyten	0 - 1 %
Mastzellen	0 - 1 %
Erythroblasten	24 - 32 %

1. Gruppe: Leberbestrahlung mit 5 x 600 R

Peripheres Blutbild:

	Hämoglobin in g%	12,96 ±	0,20
Vor	Erythrozyten	8 100 000 ±	460 000
	Gesamt-Leukozyten	18 886 ±	184
	davon Lymphozyten	16 264 ±	163
	Hämoglobin in g%	11,78 ±	0,30
38.Tag	Erythrozyten	7 350 000 ±	400 000
	Gesamt-Leukozyten	16 434 ±	479
	davon Lymphozyten	12 035 ±	325
	Hämoglobin in g%	12,00 ±	0,22
44.Tag	Erythrozyten	8 100 000 ±	340 000
	Gesamt-Leukozyten	23 519 ±	211
	davon Lymphozyten	15 382 ±	138
	Hämoglobin in g%	12,64 ±	0,90
55.Tag	Erythrozyten	9 270 000 ±	1 500 000
	Gesamt-Leukozyten	19 448 ±	139
	davon Lymphozyten	14 056 ±	98

Am 25. Tag nach begonnener Leberbestrahlung, d.h. 21 Tage nach Verabreichung von insgesamt 3 000 R auf das Organ, wurde ein signifikanter Anstieg der Erythrozyten im peripheren Blutbild beobachtet, der mit einer ausgedehnten Zunahme der roten Vorstufen im Knochenmark parallel verlief; zudem war zu diesem Termin eine geringe Rechtsverschiebung vorhanden.

Die Granulozyten- und Lymphozytenwerte hatten sich zum gleichen Zeitpunkt wieder normalisiert, nachdem die Lymphozyten am 4. Tag nach abgeschlossener Bestrahlung zunächst stark abgesunken und die Granulozyten am 10. Tag nach abgeschlossener Organbestrahlung erheblich angestiegen waren.

Übereinstimmend mit der peripheren Granulozytose am 10. Tag nach beendetem Strahleninsult wurden im Knochenmark zahlreiche Eosinophilenester gefunden. Der Segmentkernigen-Pool war verringert.

Die Megakaryozyten hingegen waren leicht vermehrt.

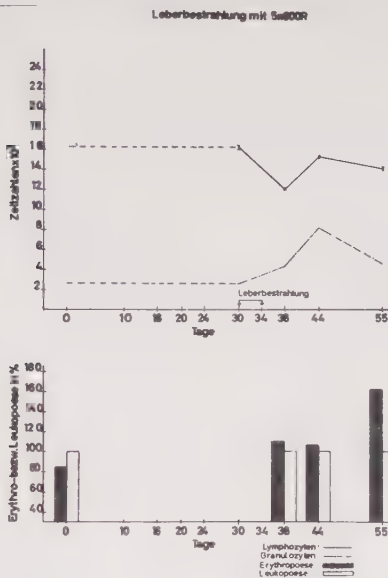


Abb. 1

2. Gruppe: Simultane Leber- und Milzbestrahlung
mit 5 x 300 R

Peripheres Blutbild:

Vor	Hämoglobin in g%	14,16 ±	1,22
	Erythrozyten	9 000 000 ±	840 000
	Gesamt-Leukozyten	19 393 ±	291
	davon Lymphozyten	16 217 ±	259
38.Tag	Hämoglobin in g%	14,26 ±	0,12
	Erythrozyten	8 600 000 ±	1 100 000
	Gesamt-Leukozyten	10 222 ±	104
	davon Lymphozyten	7 035 ±	63
44.Tag	Hämoglobin in g%	11,48 ±	1,75
	Erythrozyten	6 230 000 ±	310 000
	Gesamt-Leukozyten	12 196 ±	124
	davon Lymphozyten	9 532 ±	105
55.Tag	Hämoglobin in g%	13,44 ±	0,24
	Erythrozyten	8 240 000 ±	200 000
	Gesamt-Leukozyten	11 106 ±	239
	davon Lymphozyten	8 049 ±	193

Da die Versuchstiere bei simultaner Leber- und Milzbestrahlung mit 5 x 600 R schon den 2. Tag p. r. nicht überlebt hatten, wurde im Wiederholungsexperiment die Einzeldosis auf die Hälfte reduziert

Am 15. Tag nach begonnener Simultanbestrahlung wurde ein Abfall der Erythrozytenwerte im peripheren Blutbild beobachtet, welcher der Zunahme der roten Vorstufen im Knochenmark umgekehrt proportional war. Am 25. Tag nach Versuchsbeginn, d.h. dem letzten Versuchstag, normalisierten sich die Werte.

Vom 4. Tag nach Simultanbestrahlung an zeigte das Knochenmark eine geringe Linksverschiebung.

Die Granulozytenzahlen blieben während des ganzen Experimentes nahezu konstant. Hingegen fielen die Lymphozytenwerte am 4. Tag nach dem simultanen Strahlenschaden erheblich ab. Von geringen Schwankungen abgesehen, blieben sie bis zum Versuchsende bei diesen Werten.

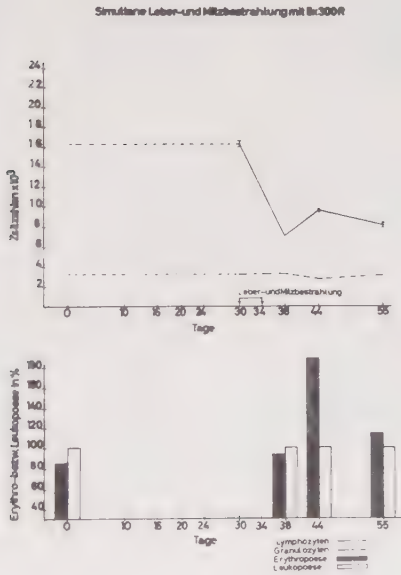


Abb. 2

3. Gruppe: Leberbestrahlung mit 5 x 600 R

9 Tage Pause

Milzbestrahlung mit 5 x 600 R

Peripheres Blutbild:

Vor	Hämoglobin in g%	12,64 ±	0,12
	Erythrozyten	8 380 000 ±	110 000
	Gesamt-Leukozyten	16 070 ±	141
	davon Lymphozyten	12 767 ±	128
30.Tag	Hämoglobin in g%	13,22 ±	0,37
	Erythrozyten	8 710 000 ±	930 000
	Gesamt-Leukozyten	16 006 ±	507
	davon Lymphozyten	10 741 ±	365
38.Tag	Hämoglobin in g%	13,87 ±	1,02
	Erythrozyten	7 950 000 ±	170 000
	Gesamt-Leukozyten	11 942 ±	168
	davon Lymphozyten	9 044 ±	136
44.Tag	Hämoglobin in g%	12,00 ±	0,26
	Erythrozyten	7 460 000 ±	280 000
	Gesamt-Leukozyten	8 627 ±	314
	davon Lymphozyten	6 433 ±	257
55.Tag	Hämoglobin in g%	12,48 ±	0,20
	Erythrozyten	7 410 000 ±	100 000
	Gesamt-Leukozyten	8 121 ±	448
	davon Lymphozyten	6 380 ±	274

Ab 4. Tag nach Milzbestrahlung fiel ein zunehmendes Absinken der Erythrozyten im peripheren Blutbild auf, synoptische Untersuchungen des Knochenmarkes zeigten eine geringe Abnahme der roten Vorstufen. Die danach einsetzende Proliferationstendenz des erythroblastischen Gewebes erreichte am 21. Tag nach Milzbestrahlung, d.h. dem letzten Versuchstag, ihren Höhepunkt.

Im peripheren Blut imponierten ständig fallende Lymphozytenwerte vom 10. Tag nach Leberbestrahlung an. Die zusätzliche Milzbestrahlung verstärkte den Effekt.

Die Granulozytose, die nach alleiniger Leberbestrahlung (s. Abb. 1) beobachtet wurde, war hier weniger deutlich. Im weiteren Versuchsverlauf nach Milzbestrahlung zeigten die Granulozyten ein den Lymphozyten analoges Verhalten.

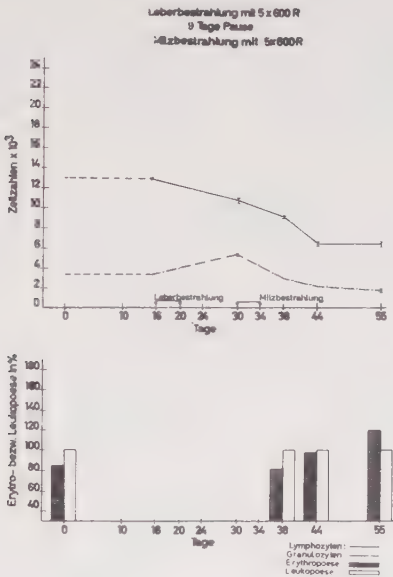


Abb. 3

4. Gruppe: Leberschaden durch Thioacetamid

9 Tage Pause

Leberbestrahlung mit 5 x 600 R

Peripheres Blutbild:

Vor	Hämoglobin in g%	16,40 ±	0,10
	Erythrozyten	9 230 000 ±	150 000
	Gesamt-Leukozyten	15 084 ±	244
	davon Lymphozyten	12 560 ±	204
30. Tag	Hämoglobin in g%	16,54 ±	0,26
	Erythrozyten	9 120 000 ±	280 000
	Gesamt-Leukozyten	13 591 ±	500
	davon Lymphozyten	11 300 ±	417
38. Tag	Hämoglobin in g%	17,00 ±	0,36
	Erythrozyten	8 650 000 ±	370 000
	Gesamt-Leukozyten	9 100 ±	1 061
	davon Lymphozyten	5 806 ±	708
44. Tag	Hämoglobin in g%	13,63 ±	0,15
	Erythrozyten	6 600 000 ±	280 000
	Gesamt-Leukozyten	11 550 ±	224
	davon Lymphozyten	6 814 ±	720
55. Tag	Hämoglobin in g%	16,24 ±	0,17
	Erythrozyten	9 070 000 ±	310 000
	Gesamt-Leukozyten	12 800 ±	626
	davon Lymphozyten	9 536 ±	466

38 und 55 Tage nach Beginn der Leberschädigung mit Thioacetamid bzw. am 4. und 21. Tag nach der Bestrahlung dieses Organs fanden sich die Zeichen einer makrozytären Anämie. Eine erhebliche Verminderung des Hämoglobingehaltes war jedoch nur am 44. Versuchstag zu objektivieren.

Hingegen zeigte das Knochenmark ab 38. Tag nach der

Thioacetamidvergiftung eine bis zum Versuchsende anhaltende Schädigung der Erythropoese.

Gegenüber der alleinigen Leberbestrahlung (s. Abb. 1) und -vergiftung (s. Abb. 7) folgte der zusätzlichen Schädigung mit 3 000 R ab 30. Tag eine wesentlich stärkere Abnahme der Lymphozytenwerte im peripheren Blutbild. Eine Rückkehr der Werte in den Normbereich lief verzögert an, so daß sie beim Ende des Versuches erniedrigt waren.

Die geringgradige Granulozytose, die schon nach alleiniger Leberbestrahlung (s. Abb. 1 und Abb. 3) beobachtet werden konnte, war auch wieder am 10. Tag nach Bestrahlung der diesmal vorgeschädigten Leber festzustellen.

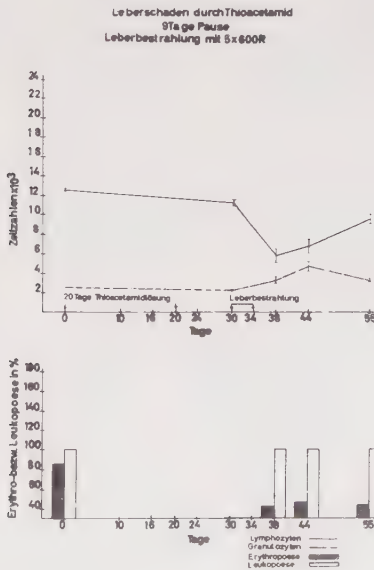


Abb. 4

5. Gruppe: Leberschaden durch Thioacetamid

9 Tage Pause

Milzbestrahlung mit 5 x 600 R

Peripheres Blutbild:

Vor	Hämoglobin in g%	15,79 ±	0,50
	Erythrozyten	8 850 000 ±	1 110 000
	Gesamt-Leukozyten	14 630 ±	194
	davon Lymphozyten	11 672 ±	105
30.Tag	Hämoglobin in g%	12,06 ±	0,19
	Erythrozyten	8 540 000 ±	220 000
	Gesamt-Leukozyten	11 366 ±	135
	davon Lymphozyten	9 508 ±	105
38.Tag	Hämoglobin in g%	13,12 ±	0,29
	Erythrozyten	7 910 000 ±	130 000
	Gesamt-Leukozyten	10 200 ±	940
	davon Lymphozyten	7 650 ±	879
44.Tag	Hämoglobin in g%	13,41 ±	0,17
	Erythrozyten	8 370 000 ±	200 000
	Gesamt-Leukozyten	16 333 ±	1 437
	davon Lymphozyten	12 331 ±	1 381
55.Tag	Hämoglobin in g%	13,04 ±	0,04
	Erythrozyten	7 920 000 ±	100 000
	Gesamt-Leukozyten	8 450 ±	86
	davon Lymphozyten	6 574 ±	39

Im Bereich des roten peripheren Blutbildes fiel lediglich eine Verminderung des Hämoglobingehaltes ab 30. Versuchstag, d.h. unmittelbar vor der Milzbestrahlung, auf, der - von geringen Schwankungen abgesehen - erniedrigt blieb.

Die Veränderungen im Knochenmarkausstrich waren minimal. Betont seien allerdings viele Fettvakuolen im Knochenmark am 38. Versuchstag, dem

4. Tag nach abgeschlossener Milzbestrahlung.

Wie bereits bei der 4. Gruppe (s. Abb. 4) beobachtet, sanken im peripheren Blut auch bei diesem Versuch Lymphozyten und Granulozyten geringfügig 10 Tage nach erfolgter Lebervergiftung mit Thioacetamid. Im weiteren Verlauf dieses Experimentes stiegen die Lymphozytenzahlen vorübergehend wieder an und zwar am 10. Tag nach Milzbestrahlung, um dann zum Versuchsende hin, am 55. Tag steil abzufallen. Die Granulozyten schwankten nur unerheblich.

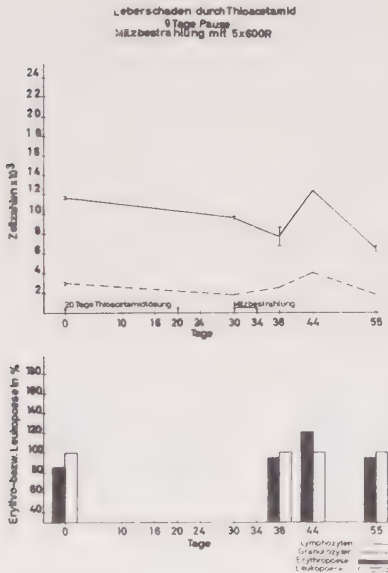


Abb. 5

6. Gruppe: Splenektomie, ab 30. Tag Leberbestrahlung mit 5 x 600 R

Peripheres Blutbild:

	Hämoglobin in g%	13,01 ±	0,31
Vor	Erythrozyten	8 300 000 ±	170 000
	Gesamt-Leukozyten	17 000 ±	1 633
	davon Lymphozyten	14 722 ±	1 033
24.Tag	Hämoglobin in g%	12,56 ±	0,31
	Erythrozyten	9 050 000 ±	120 000
	Gesamt-Leukozyten	23 200 ±	1 188
	davon Lymphozyten	22 277 ±	487
30.Tag	Hämoglobin in g%	12,88 ±	0,80
	Erythrozyten	8 200 000 ±	330 000
	Gesamt-Leukozyten	24 471 ±	1 252
	davon Lymphozyten	21 388 ±	513
38.Tag	Hämoglobin in g%	13,63 ±	0,83
	Erythrozyten	8 500 000 ±	330 000
	Gesamt-Leukozyten	13 435 ±	1 149
	davon Lymphozyten	9 606 ±	918
44.Tag	Hämoglobin in g%	14,16 ±	1,22
	Erythrozyten	9 000 000 ±	840 000
	Gesamt-Leukozyten	12 836 ±	394
	davon Lymphozyten	8 673 ±	286
55.Tag	Hämoglobin in g%	12,48 ±	0,96
	Erythrozyten	7 000 000 ±	340 000
	Gesamt-Leukozyten	6 050 ±	846
	davon Lymphozyten	4 901 ±	686

Die Erythrozytenwerte bewegten sich innerhalb der Norm.

Nach der Milzexstirpation stiegen die peripheren Lymphozytenzahlen allmählich an und erreichten unmittelbar vor der Leberbestrahlung am 30. Versuchstag ihr Maxi-

mum. Danach kam es zu einem ständigen, auch starken Abfall. Am 55. Tag bestand eine Lymphopenie. Die Granulozytenzahlen änderten sich nur unerheblich.

Im Knochenmarksausstrich nahmen die erythrozytären Vorstufen am 38. Tag nach Experimentbeginn bzw. am 4. Tag nach radiogenem Leberinsult gering ab. Ein Ansteigen der Erythroblastenwerte war ab 10. Tag nach Leberbestrahlung bzw. 44. Tag nach Versuchsbeginn nachweisbar.

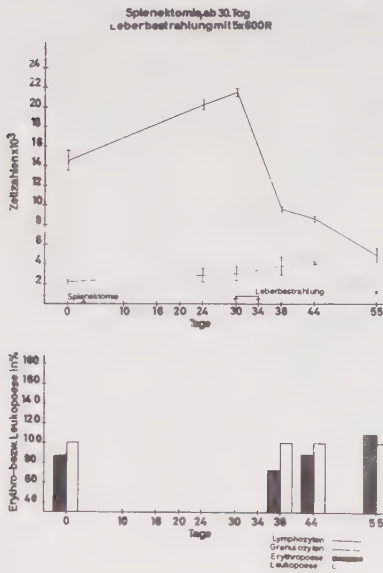


Abb. 6

7. Gruppe: Leberschaden durch Thioacetamid

Peripheres Blutbild:

Vor	Hämoglobin in g%	12,69 ±	0,12
	Erythrozyten	8 230 000 ±	200 000
	Gesamt-Leukozyten	24 100 ±	765
	davon Lymphozyten	19 400 ±	737
30.Tag	Hämoglobin in g%	10,75 ±	0,38
	Erythrozyten	8 110 000 ±	330 000
	Gesamt-Leukozyten	29 833 ±	305
	davon Lymphozyten	24 284 ±	194
38.Tag	Hämoglobin in g%	12,72 ±	0,46
	Erythrozyten	8 270 000 ±	620 000
	Gesamt-Leukozyten	15 600 ±	369
	davon Lymphozyten	11 809 ±	248
44.Tag	Hämoglobin in g%	13,17 ±	0,30
	Erythrozyten	7 910 000 ±	160 000
	Gesamt-Leukozyten	18 300 ±	552
	davon Lymphozyten	14 274 ±	500
55.Tag	Hämoglobin in g%	13,68 ±	0,88
	Erythrozyten	8 170 000 ±	30 000
	Gesamt-Leukozyten	11 626 ±	164
	davon Lymphozyten	10 210 ±	153

Analog den Versuchsergebnissen der 5. Gruppe (s. Abb. 5) war bei diesen Tieren der Hämoglobingehalt im peripheren Blutbild zum gleichen Zeitpunkt erniedrigt. Während er bei den Ratten der 5. Gruppe (s. Abb. 5) nicht wieder zur Norm zurückkehrte, war er bei diesem Versuch schon 8 Tage nach beendeter Thioacetamidzufuhr nicht mehr vermindert. Die Erythrozyten des peripheren Blutbildes hingegen wiesen ab 30. Tag einen größeren Durchmesser auf;

es bestand also eine makrozytäre Anämie. Die Veränderungen waren jedoch geringfügiger als bei der 4. Gruppe, bei der zusätzlich eine Leberbestrahlung mit 5 x 600 R durchgeführt wurde.

Das Verhalten der Lymphozyten wich von dem der 4. und 5. Gruppe (s. Abb. 4 und 5) entschieden ab, da hier hohe Ausgangswerte vorlagen; sonst war das weitere Verhalten dieser Zellen durch eine Abnahme der Zahl charakterisiert.

Von unbedeutenden Schwankungen abgesehen, zeigte die Kurve der Granulozyten des peripheren Blutbildes erst ab 44. Versuchstag einen Abfall.

Im Knochenmark bestand am 38. Tag eine erhebliche Erythroblastenarmut, der am 44. Tag eine ausgeprägte Zunahme folgte. Am 55. Tag, also dem letzten Versuchstag, war eine Normalisierungstendenz erkennbar.

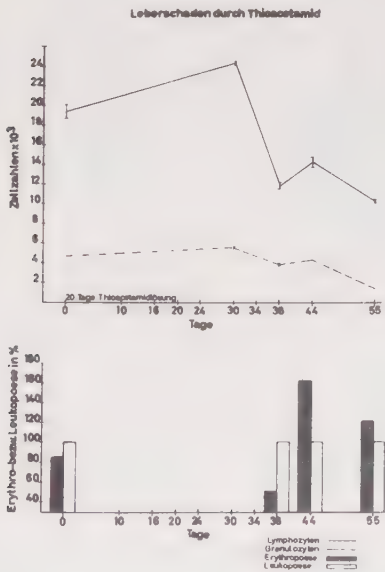


Abb. 7

8. Gruppe: Splenektomie

Peripheres Blutbild:

Vor	Hämoglobin in g%	12,40 ±	0,12
	Erythrozyten	7 990 000 ±	830 000
	Gesamt-Leukozyten	16 771 ±	132
	davon Lymphozyten	14 524 ±	87
24.Tag	Hämoglobin in g%	12,80 ±	0,30
	Erythrozyten	8 330 000 ±	140 000
	Gesamt-Leukozyten	26 873 ±	585
	davon Lymphozyten	22 627 ±	203
30.Tag	Hämoglobin in g%	12,18 ±	0,70
	Erythrozyten	8 280 000 ±	80 000
	Gesamt-Leukozyten	24 890 ±	992
	davon Lymphozyten	20 352 ±	448
38.Tag	Hämoglobin in g%	13,25 ±	0,10
	Erythrozyten	8 300 000 ±	110 000
	Gesamt-Leukozyten	29 297 ±	416
	davon Lymphozyten	24 971 ±	200
44.Tag	Hämoglobin in g%	12,37 ±	0,90
	Erythrozyten	7 900 000 ±	160 000
	Gesamt-Leukozyten	25 900 ±	595
	davon Lymphozyten	22 533 ±	225
55.Tag	Hämoglobin in g%	12,48 ±	0,40
	Erythrozyten	8 500 000 ±	100 000
	Gesamt-Leukozyten	21 160 ±	610
	davon Lymphozyten	18 900 ±	226

38 Tage nach Milzexstirpation fand sich im Knochenmark eine geringe Zunahme der roten Vorstufen, die sich am 44. Tag noch verstärkte und am 55. Tag eine Rückkehr zur Norm zeigte. Ein Korrelat zu den Erythrozytenwerten des peripheren Blutbildes konnte während der ganzen Versuchsdauer nicht nachgewiesen

werden, da die Zahl innerhalb des Normbereiches lag. Die Lymphozytenwerte wiesen einen wellenförmigen Verlauf mit einem kleinen Maximum am 24. und einem größeren am 38. Tag auf. Auch 7 Wochen post splenectomy bestand noch eine leichte Lymphozytose. Die Granulozyten waren unauffällig.

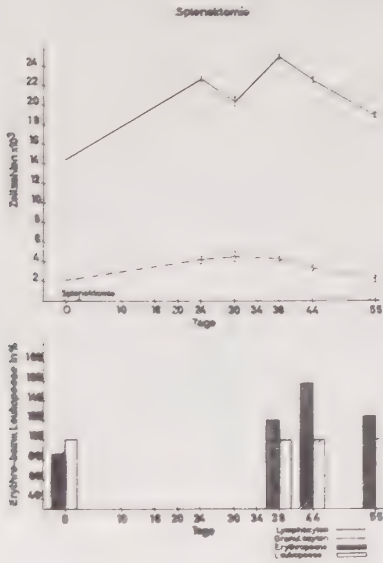


Abb. 8

9. Gruppe: Milzbestrahlung mit 5 x 600 R

Peripheres Blutbild:

	Hämoglobin in g%	11,39 ±	0,22
Vor	Erythrozyten	8 400 000 ±	300 000
	Gesamt-Leukozyten	18 696 ±	168
	davon Lymphozyten	16 245 ±	146
	Hämoglobin in g%	11,57 ±	0,96
38.Tag	Erythrozyten	8 260 000 ±	220 000
	Gesamt-Leukozyten	15 290 ±	309
	davon Lymphozyten	12 332 ±	247
	Hämoglobin in g%	12,96 ±	0,86
44.Tag	Erythrozyten	8 680 000 ±	1 220 000
	Gesamt-Leukozyten	15 185 ±	184
	davon Lymphozyten	13 224 ±	159
	Hämoglobin in g%	12,99 ±	0,64
55.Tag	Erythrozyten	8 990 000 ±	150 000
	Gesamt-Leukozyten	11 395 ±	147
	davon Lymphozyten	8 898 ±	125

Am 4. Tag nach Milzbestrahlung bzw. dem 38. Tag nach Versuchsbeginn waren die Lymphozytenzahlen bereits geringfügig, am 21. Tag nach Milzbestrahlung stark abgefallen.

Die Granulozyten schwankten wie die Erythrozyten des peripheren Blutes im Bereich der Norm.

Im Knochenmark nahmen die roten Vorstufen am 38. Tag stärker zu. Am 44. Tag waren sie noch erhöht und fielen dann bis zum 55. Versuchstag, also 21 Tage nach abgeschlossener Milzbestrahlung,

ab. Sie näherten sich dann wieder dem Ausgangswert zu Versuchsbeginn.

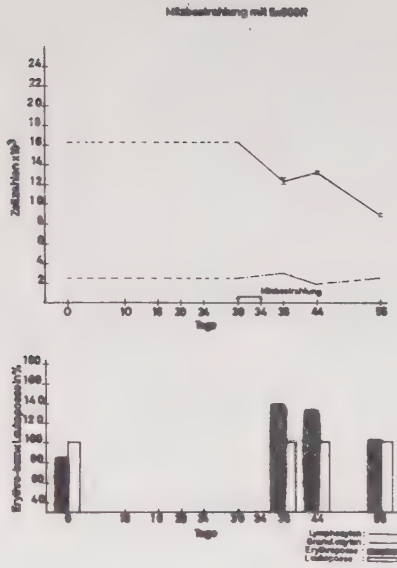


Abb. 9

VI. DISKUSSION:

Frühere lichtmikroskopische Untersuchungen (BIANCHI; LIVINGSTONE und McCALLION; POHLE und BUNTING; SKALKA und SOSKA; VERGA und CALI; ZOLLINGER) ergaben eine relative Strahlenresistenz der Leber, wobei allerdings berücksichtigt werden muß, daß physiologische Ausfälle schon früher erkennbar sind als histologische Veränderungen (FRITZ-NIGGLI).

Die Leber soll auch unter physiologischen Bedingungen durch humorale Steuerungen die Hämatopoese beeinflussen (HEILMEYER).

Die genannten Überlegungen und Befunde waren Anlaß, den Versuch zu unternehmen, hämatologische Veränderungen nachzuweisen, die durch Lokalbestrahlung der Leber verursacht sein könnten.

In der Literatur wird bei einzeitiger lokaler Leberbestrahlung eine Durchblutungs-minderung des Organs beschrieben, die nach PIOVELLA, MAZZOLENI und DE SILVESTRI durch Öffnung der Anastomosen mit Verlangsamung und teilweiser Richtungs-umkehr des Blutstromes ausgelöst wird. Jedoch ist dieser Zustand - mittlere Bestrahlungsdosen vorausgesetzt - innerhalb von drei bis vier Tagen wieder rückbildungsfähig.

NICOL, BILBEY und WARE stellten fest, daß ca. vier Tage nach Splenektomie - abgesehen von einem kurzen anästhesiebedingten Zeitraum nach der Operation - kein Nachlassen der Phagozytoseaktivität des RHS eintritt, auch dann nicht, wenn eine zusätzliche Leberbestrahlung erfolgte (FRIDRICH). Die Ergebnisse lassen den Schluß zu, daß die Leber unter gewissen Bedingungen zumindest Teile der Milzfunktion übernehmen kann (MIESCHER; NICOL, BILBEY und WARE).

Bei der Klinik angepaßten Bestrahlungsbedingungen wurden Leber und Milz im Rahmen der Versuchsanordnung dieser Arbeit konsekutiv und simultan bestrahlt, wobei fraktioniert eine Gesamtdosis von 3 000 R verabreicht wurde.

Während einerseits die histologischen Untersuchungen an Rattenmilzen zeigen, daß nach lokaler Bestrahlung mit Dosen von 5 000 R schon 48 - 72 Stunden später eine fast vollständige Reparatur der Malpighi'schen Körperchen vollzogen war (POHLE und BUNTING), wird andererseits betont, daß eine perkutane Leberbestrahlung bis 3 000 R auch beim Menschen symptomlos bleibt (INGOLD, REED, KAPLAN und BAGSHAW).

Nach den beim eigenen Versuch gegebenen Gesamtdosen von 3000 R waren bei alleiniger Leber- oder Milzbestrahlung keine nennenswerten Befunde zu erwarten. Die Ergebnisse bestätigten diese Annahme.

Interessant ist noch die Tatsache, daß CZEIZEL, VACZO und KERTAI nach partieller Hepatektomie der Versuchstiere und darauffolgender Ganzkörperbestrahlung mit abgedeckter Leber bzw. abgeschirmtem Knochenmark lediglich größere Leberregenerate bei jenen Tieren gefunden haben, deren Knochenmark mit Blei abgedeckt worden war.

Fraktionierte Leberbestrahlung mit Gesamtdosen über 3 000 R hinterläßt in jedem Fall organische Veränderungen (POHLE und BUNTING; VERGA und CALI; WILSON und STOWELL). Als Spätreaktion nach Bestrahlung findet man vornehmlich die bindegewebigen Elemente verändert, die nach VERGA und CALI Hauptursache für die Entstehung von Leberzirrhosen sind. Diese Ansicht wird auch von HIRAYAMA und HARTMANN vertreten, die nach Verabreichen von Thioacetamid mit dem Trinkwasser eine Aktivierung des Leberbindegewebes von der 17. Woche an feststellen konnten.

Es ist ebenfalls lange bekannt, daß dysproteinämische Veränderungen durch Strahlenbelastung von Lebergewebe auftreten; bei fraktionierter Leberbestrahlung mit einer Gesamtdosis oberhalb von 3 000 R werden solche Serumweißveränderungen als möglicher Ausdruck einer latenten Leberschädigung in der Literatur diskutiert.

Abweichend davon sind die Befunde von ZAPPALA (1935), der schon nach einmaliger Dosis von 90 R eine bedeutende Beschleunigung der Tetraphenolphthaleinpassage feststellen konnte. Die alleinige fraktionierte Leberbestrahlung mit Gesamtdosen von 3000 R ließ in der eigenen Versuchsanordnung ab 55. Tag eine überschießende Erythropoese erkennen.

War die Leber zuvor mit Thioacetamid geschädigt worden, dann war die Wirkung auf die Erythropoese stärker ausgeprägt. Der Anteil roter Vorstufen im Knochenmark blieb bis zum Versuchsende gering.

Klinische (ALDER; BERMAN, AXELROD, HORAN, JACOBSON, SHARP und VONDER-HEIDE; KORINTH; KRAMER), autoptische (FELLINGER und KLIMA; MARINA) und tierexperimentelle (HIGGINS und STASNEY) Untersuchungen zumeist chronischer Leberschäden ergaben im wesentlichen übereinstimmende Ergebnisse.

eine Anämie beschreiben ALDER sowie FELLINGER und KLIMA, und unsere Ergebnisse stimmen mit denen der genannten Autoren gut überein.

Wie ALDER und MARINA beobachteten wir im peripheren Blutbild eine Leukopenie, die ihre tiefsten Werte meistens am letzten Versuchstag erreichte. Besonders stark ausgeprägt war der Lymphozytensturz, wenn ein Teil des lymphoiden Gewebes vor der Bestrahlung entfernt (Splenektomie) oder gleichzeitig von ihr mitbetroffen wurde (Milzbestrahlung).

Da außer hepato-lienalen Beziehungen (EPPINGER ; MEYTHALER, KÜHNLEIN und SÖLLA) auch hepatogene (ALDER; BERMAN, AXELROD, HORAN, JACOBSON, SHARP und VONDER-HEIDE; KORINTH; KRAMER) und splenogene (BAUER und HARTWEG; BOCK und FRENZEL; BREU, REIMER und SCHNEIDER; BUCHERL und SCHWAB; JOMBRES; KUMAR, MANGALIK und SEN; LORBER; SZASZ und LUX; WEINREICH) zum Knochenmark bestehen, konnten wir bei simultaner Bestrahlung von Leber und Milz ausgeprägtere hämatologische Befunde erwarten, da nicht nur die Leber in ihrer Stoffwechselaktivität beeinträchtigt wurde, sondern auch das lymphoretikuläre Gewebe beider Organe.

Die eigene Gruppe mit simultaner Leber- und Milzbestrahlung wies die stärksten Veränderungen auf. Tagesdosen von 600 R bis zu einer Gesamtdosis von 3 000 R wurden sehr schlecht vertragen, die Tiere gingen kurz vor Versuchsende ein. Erst die Verringerung der Dosis auf insgesamt 1 500 R (5 x 300 R) forderte keine Todesrate. Die Tiere überlebten die Versuchsdauer, zeigten aber stärkere Abweichungen im hämatopoetischen Bild, ihr Allgemeinzustand blieb auch stärker beeinträchtigt.

Lag zwischen Leber- und Milzbestrahlung eine Pause von 9 Tagen, dann bestanden ganz andere Verhältnisse: Die anschließende Bestrahlung der Milz wurde gut vertragen.

Betrachteten wir speziell den Einfluß der strahlengeschädigten Milz auf den Versuchsablauf, so mußten wir feststellen, daß eine erhebliche Beeinträchtigung der Hämatopoese, insbesondere eine Zellarmut des Markes, nur dann eintrat, wenn die Leber gleichzeitig bestrahlt wurde.

Aus den Ergebnissen der vorliegenden Versuche ergibt sich demnach der Schluß, daß eine fraktionierte Bestrahlung einer geschädigten Leber und eine simultane, fraktionierte Bestrahlung von normaler Leber und normaler Milz zu stärkeren hämatologischen Veränderungen führen und zwar schon bei einer Gesamtdosis von 3 000 R. Trotz großer Unterschiede zwischen Ratte und Mensch sollten die experimentell gewonnenen Erkenntnisse dazu beitragen, bei der Bestrahlung des Oberbauches Vorsicht walten zu lassen.

Eine kranke Leber sollte nicht bestrahlt, eine gleichzeitige Bestrahlung von Milz und Leber tunlichst vermieden werden.

VII. ZUSAMMENFASSUNG:

Die Meinungen über die Strahlensensibilität der Leber gehen in der Literatur stark auseinander. Während einige Autoren schon nach 90 bis 200 R Funktionsabweichungen beobachteten, glaubten andere erst nach 3 000 R Veränderungen erfaßt zu haben.

Mit Hilfe von 120 Albinoratten eines Inzuchtstammes wurde die Frage geprüft, ob bereits nach relativ geringen Röntgenstrahlendosen (5 x 600 R) von insgesamt 3 000 R, die teils einzeln auf Leber und Milz, teils simultan verabreicht wurden, hämatologische Befundänderungen auftreten, und wie die Tiere eine solche Bestrahlung vertragen.

Aus den durchgeführten Tierexperimenten ergibt sich folgendes:

1. Eine Gesamtdosis von 3 000 R wird nicht toleriert, wenn eine simultane Bestrahlung von Leber und Milz erfolgt.
2. Eine gleichhohe, 9 Tage nach dem Strahleninsult der Leber mit 3 000 R (5 x 600 R) durchgeführte Milzbestrahlung wird dagegen relativ gut vertragen.
3. Wird eine bereits mit Thioacetamid vorgeschädigte Leber mit 3 000 R (5 x 600 R) bestrahlt, so sind schwerwiegende Folgen für das hämatopoetische, insbesondere für das erythropoetische Gewebe zu erwarten.

Für die Strahlentherapie ergeben sich trotz erheblicher Unterschiede zwischen Tier und Mensch doch dementsprechende Richtlinien, die man im Interesse des Patienten beachten sollte, zumal erfahrungsgemäß am Krankenbett Ähnliches gesehen wurde.

- A. Eine geschädigte Leber soll, wenn möglich, nicht bestrahlt werden.
- B. Leber und Milz sollen nicht gleichzeitig in ein größeres Bestrahlungsfeld einbezogen werden.

Schrifttum

- 1) Agostini, C. und A. Sessa
Effects of X-rays on rat liver: behaviour
of adenine nucleotids, water and total
lipids
Int. J. Radiat. Biol. 5 (1962), 155-166
- 2) Alder, A.
Milz und Leberzirrhose
Bibl. haemat. 3 (1955), 107-114
- 3) Bargmann, W.
Histologie und mikroskopische Anatomie des
Menschen
Bd. II, 44-91 und 249-271
Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart 1951
- 4) Bauer, R. und H. Hartweg
Über die wechselseitigen Beziehungen von Milz
und Knochenmark bei Strahlenreaktionen
 - a) I. Mitteilung:
Der Einfluß der Milz auf die Reaktion des
lokal bestrahlten Knochenmarks
Fschr. Röntgenstr. 88 (1958), 31-36
 - b) IV. Mitteilung:
Die Wirkung der Milzbestrahlung auf das
periphere Blutbild gesunder Laboratoriums-
ratten
Fschr. Röntgenstr. 95 (1961), 682-687
 - c) V. Mitteilung:
Die Wirkung der Milzbestrahlung auf das
normale und proliferierende Knochenmark
Fschr. Röntgenstr. 96 (1962), 676-682
- 5) Becher, K., F. Szervas und J. Lindner
Untersuchungen zum Sulfateinbau bei experi-
menteller Leberzirrhose
Med. Welt II (1964), 1622-1625
- 6) Berman, L., A.R. Axelrod, T.N. Horan, S.D. Jacob-
son, E.A. Sharp und E.C. Vonder-Heide
The blood and bone-marrow in patients with
cirrhosis of the liver
Blood 4 (1949), 511-528

- 7) Bianchi, G.
Ricerche sperimentali sulle modificazioni di
funzionalità epatica dopo irradiazione Roent-
gen del fegato
Scr. ital. radiobiol. med. 5 (1938), 3-22
zit. n. Zbl.ges.Radiol. 28(1938), 438

- 8) Birzle, H. und E. Franzius
Über die funktionelle Strahlenempfindlichkeit
der Leber
Strahlentherapie 126 (1965), 119-131

- 9) Birzle, H. und Chr. Fliegel
Reaktion der Leber auf gezielte Bestrahlung
Strahlentherapie 128 (1965), 273-282

- 10) Block, M. und L.O.Jacobson
Myeloid metaplasia
J. Amer.Med.Ass. 143 (1950), 1390-1418

- 11) Bock, H.E. und B. Frenzel
Spleno gene Knochenmarkhemmung (Tierexperi-
menteller Beweis)
Klin.Wschr. 38 (1938), 1315-1320

- 12) Boiron, M., C.Paoletti, M. Tubiana, J.Bernard und
A. Dutreix
Lésiones spléniques provoquées par irradiation
sélective de la rate, irradiation partielle ou
globale de l'organisme
Sang, Paris, 27 (1956), 318-336
Zit. n. Zbl.ges.Radiol. 54(1957), 236

- 13) Braun, H.
Morphologische Frühveränderungen im Zytoplasma
der Leberzellen nach Röntgenbestrahlung
Strahlentherapie 117 (1962), 134-141
Kapitel: Leber
aus: E. Scherer und H.St. Stender, Strahlen-
pathologie der Zelle (1963), 233-244

- 14) Breu, H., E.E. Reimer und R. Schneider
Spätuntersuchungen nach Milzentfernung beim
Gesunden
Med. Klin. 47 (1952), 1176-1179

- 15) Bücherl, E. und M. Schwab
Der Einfluß der Milz auf das weiße Blutbild
Klin.Wschr. 29 (1951), 731-736
- 16) Cohrs, P., R. Jaffé und H. Meessen
Pathologie der Laboratoriumstiere, I.Band
Springer-Verlag Berlin-Göttingen-Heidel-
berg 1958, 187-198; 258-268; 316-317;
343-345
- 17) Czeizel, E., G. Vaczó und P. Kertai
Effect of bone-marrow on regenerating of
liver of X-irradiated rats
Nature (London) 196 (1962), 240-241
Zit. n. Zbl.ges.Radiol. 78 (1963), 22-23
- 18) Dameshek, W.
zit. n. Grundmann, E.
Die normale und pathologische Histologie
der Milz unter Bezug auf die Milzfunktion
Verh.Kongr.inn.Med. Wiesbaden 1963, 779-796
- 19) Davis, J.M.G.
a) Ultrastructure of rat liver cell cytoplasma
during the process of regeneration after
partial hepatectomy
Acta radiol. 58 (1962), 17-30
b) Effect of Roentgen Rays on the ultrastructure
of regenerating rat liver cells
Acta radiol. (Stockholm) 58 (1962), 129-140
- 20) Eppinger, H.
Die hepatolienalen Erkrankungen
Johus Springer , Berlin 1920, 1. Auflage
- 21) Fellingner, K. und R. Klima
Leberzirrhose und Anämien
Zschr. klin. Med. 126 (1934), 547-567
- 22) Femmer, K.
Über die Giftwirkung von Monomethyl- und
Dimethylthioacetamid
Arch. exper.Path. Pharmak. 233 (1958),
376-383

- 23) Frank, E.
Aleukia splenica (Die splenogene Leukomyelotoxikose - Aleukia haemorrhagica III)
Berliner klin. Wschr. 53 (1916), 555-561
- 24) Fridrich, R.
Die Funktion des retikulo-endothelialen Systems nach lokaler Strahlenbelastung der Leber
Strahlentherapie 128 (1965), 549-557
- 25) Fritz-Niggli, H.
Strahlenbiologie: Grundlagen und Ergebnisse
Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart 1959
- 26) Gilbert, R., R. Junet und S. Kadruka
Comportement du foie et de la rate vis-à-vis des radiations de Roentgen après introduction intraveineuse de thorotrast
Acta radiol. (Stockholm) 16 (1935), 445-455
- 27) Glauser, O.
Elektronenmikroskopische Untersuchungen an Rattenlebern nach Röntgenbestrahlung
Schweiz.Zschr.Path. 19 (1956), 150-161
- 28) Gordon, A.J., C.E.Holder und S.Feitelberg
zit. n. H. Popper und P.H.D.F.Schaffner
Liver, Structure and Function
Mc Graw-Hill Book Co., New York 1948
Deutsche Übersetzung von W.Eger und J.Haller
Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart 1961
- 29) Grundmann, E.
Die normale und die pathologische Histologie der Milz unter Bezug auf die Milzfunktion
Verh. Kongr. inn.Med.Wiesbaden 1963, 779-796
- 30) Hamperl, H.
Lehrbuch der allg. Pathologie und pathologischen Anatomie
24./25.Auflage, Springer-Verlag, Berlin-Göttingen-Heidelberg 1960

- 31) Handbuch der allgemeinen Pathologie
X. Band: Strahlung und Wetter
Springer-Verlag, Berlin-Göttingen-Heidelberg 1960
- 32) Hartweg, H.
Fernwirkungen ionisierender Strahlen auf
das hämopoetische System
in: Deutscher Röntgenkongreß 1963
Verlag Urban und Schwarzenberg, München
und Berlin 1964, 49-59
- 33) Heilmeyer, L., J. Weinreich und H. Krauss
Die Indikation zur Splenektomie bei ver-
schiedenen Blutkrankheiten und deren Er-
gebnisse
Dtsch.med.Wschr. 84 (1959), 639-643
- 34) Heilmeyer, L. und H. Begemann
Blut und Blutkrankheiten
in: Lehrbuch der inneren Medizin, Springer-
Verlag, Berlin-Göttingen-Heidelberg 1961,
376-449
- 35) Heilmeyer, L.
Physiologische Beziehungen zwischen Milz
und Knochenmark
Klin.Wschr. 33 (1955), 689-696
- 36) Heineke, H.
Experimentelle Untersuchungen über die Ein-
wirkung der Röntgenstrahlen auf innere Or-
gane
Mitt.Grenzgeb.Med.Chir.(Jena) 14(1905), 21-94
- 37) Henrysson, St., O.W. Haseloff, H.J. Hoffmann
Kleines Lehrbuch der Statistik
Verlag Walter de Gruyter und Co. Berlin 1960
- 38) Hess, F.
Die Dynamik des retikuloendothelialen Systems
nach einem Strahleninsult
Strahlentherapie 119 (1962), 161-176
- 39) Higgins, G.M. und Th.E. Machella
The bone-marrow of rats made anemic by ad-
ministration of sulfonilamide
Nat.Rec. 75 (1939)

- 40) Higgins, G.M. und J. Stasney
The Peripheral Blood in Experimental
Cirrhosis of the Liver
Fol. haemat. (Leipzig) 54 (1936), 129-143
- 41) Hirayama, C. und F. Hartmann
Zur Biochemie des Leberbindegewebes während
der Entwicklung einer durch Thioacetamid bei
Ratten induzierten Leberfibrose
Acta hepato-splenologica (Stuttgart) 8 (1961),
102-109
- 42) Ingold, J.A., G.B. Reed, H.S. Kaplan und M.A. Bag-
shaw
Radiation Hepatitis
Amer. J. Roentgenol. 93 (1965), 200-208
- 43) Jacobsen, E. und C.M. Plum
Über die embryonale Produktion roter Blut-
körperchen bei der Ratte
Fol. haemat. (Leipzig) 66 (1942), 164-209
- 44) Jacobson, L.O., E.K. Marks, E.O. Gaston, M. J.
Robson und R.G. Zirkle
The role of the spleen in radiation injury
Proc. Soc. Exper. Biol. Med., N.Y., 70 (1949),
740-742
zit. n. Kongr. zbl. inn. Med. 129 (1951), 247
- 45) Jacobson, L.O., E.L. Simmonds, W.F. Bethard,
E.K. Marks und M.J. Robson
The influence of the spleen on haemopoietic
recovery after irradiation injury
Proc. Soc. Exper. Biol. Med., N.Y., 73 (1950),
455-459
zit. n. Kongr. zbl. inn. Med. 129 (1951), 163
- 46) Jen, C.
Über die Veränderungen des Blutbildes bei
Asthmatikern bei Bestrahlung der Milz
Tübingen: Dissertation 1935
- 47) Jombres, P.
Zur Frage der Hemmwirkung der Knochenmark
Zschr. exper. Med. 106 (1939), 457-464

- 48) Jung, F.
Das Schicksal toxisch veränderter roter
Blutzellen in der Milz
Vorl. Mitt.
Klin. Wschr. 36 (1958), 63-66
- 49) Keller, H.M.
Knochenmarksfunktion bei Lebererkrankungen
und Splenomegalien
aus: Fünfter Kongreß der europäischen Gesell-
schaft für Hämatologie, Springer-Verlag,
Berlin-Göttingen-Heidelberg 1956, 333-335
- 50) Klug, H.
Elektronenmikroskopische Untersuchungen über
die Wirkung von Röntgenstrahlen auf die Zell-
kernstruktur der Milz
Radiobiol. Radiother. (Berlin) 2 (1961), 301-314
- 51) Korinth, E.
Untersuchungen über die quantitativen, morpho-
logischen und funktionellen Veränderungen der
Thrombozyten bei chronischen Lebererkrankungen
Acta hepato-splenologica (Stuttgart) 9 (1962),
65- 73
- 52) Kramer, A.
Panmyelopathie und Virushepatitis
Acta hepato-splenologica (Stuttgart) 10 (1963),
228-233
- 53) Kumar, S., V.S. Mangalik und N.N. Sen
Role of spleen in the maintainance of circu-
lating leucocytes
Part IV: Effect of splenectomy on the myeloid
elements of bone-marrow in albino rats
Indian J.Med.Res. 45 (1957), 485-492
zit. n. Kongr.zbl. inn.Med. 192 (1958), 306
- 54) Kunz, G.
Vorgänge am Follikelgewebe der Milz bei der Ent-
wicklung einer lienalen Myelopese
aus: Fünfter Kongreß der europäischen Gesell-
schaft für Hämatologie, Springer-Verlag,
Berlin-Göttingen-Heidelberg 1956, 577-578

- 55) Leuthardt, F.
Lehrbuch der physiologischen Chemie
14. Auflage, Verlag Walter de Gruyter
und Co., Berlin 1961
- 56) Livingstone, K.E. und D.J. Mc Callion
The immediate effects of severe local
X-irradiation on the liver of the hamster
Canad. J. Med. Sc. 30 (1952), 571-577
- 57) Lorber, M.
The effects of splenectomy on the red
blood cells of the dog with particular
emphasis on the reticulocyte response
Blood 13 (1958), 972-985
- 58) Marina, N.
Das Blutbild bei Leberzirrhose
Fol.haemat. (Leipzig) 46 (1932), 335-345
- 59) Mattioli, G. und S. Rocca-Rosetti
Studio sulla siderocitozi periferica post-
splenectomia in soggetti ad eritropoiesi
normale e patologica
Haemat. lat. (Milano) 3 (1960), 135-150
- 60) Meythaler, F., E. Kühnlein und D. Sölla
Über die Indikationsstellung zur Splenektomie bei splenomegaler Leberzirrhose
Med.Klin. 48 (1962), 2005-2009
- 61) Miescher, P.
Die Rolle der Milz in der Hämatologie
Med.Welt I (1960), 7-12
- 62) Neuda, P.
Über eine Beziehung der Leber zum Chlorhaushalt
Wien.med.Wschr. 73 (1923), 1484
- 63) Nicol, T., D.L.J. Bilbey und C.C. Ware
Effect of splenectomy on the phagocytic
activity of the reticulo-endothelial system
Nature (London) 182 (1958), 534-535

- 64) Parsons jr., W.B., C.H.Watkins, G.L.Pease und
D.S. Childs jr.
Changes in sternal marrow following roentgen-
ray therapy to the spleen in chronic granulo-
cytic leucemia
Cancer Res. (Philadelphia) 7 (1954), 179-189
- 65) Piovella, C., G.F. Mazzoleni und A. De Silvestri
Modificazioni microvascolari epatiche provocate
dalla irradiazione con raggi gamma del radium
ed osservate in vivo per transilluminazione
Minerva nucl. (Torino) 4 (1960), 202-207
zit.n.Zbl.ges.Radiol. 68 (1961), 109
- 66) Plum, C.M.
Über die Entwicklung des basophilen Kugelzell-
haufens bei Ratten
Fol. haemat. (Leipzig) 66 (1942), 58-60
- 67) Pohle, E.A. und C.H. Bunting
a) Studies of the Effect of Roentgen Rays on
the Liver: Histological Changes in the
Liver of Rats Following Exposure to Single
Graded Doses of Filtered Roentgen Rays
Acta radiol. (Stockholm) 13 (1932), 117-124
b) Histologische Untersuchungen an der Ratten-
milz nach abgestuften Röntgenstrahlendosen
Strahlentherapie 57 (1936), 121-131
- 68) Popper, H. und P.H.D.F.Schaffner
Liver, Structure and Function
Mc Graw-Hill Book Co., New York 1948
Deutsche Übersetzung von W. Eger und J.Haller
Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart 1961
- 69) Rigler, R., W. Rosenkranz und I. Bouvier
Milz und weißes Blutbild, eine experimentelle
Studie
Wien.klin.Wschr. 71 (1959), 696-698
- 70) Rohr, K.
Das menschliche Knochenmark
3. Auflage, Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart 1960

- 71) Sandoz, A.G.
Hämatologische Tafeln
Sandoz A.G., Nürnberg 1952
- 72) Sen, N.N., S. Kumar und V.S. Mangalik
Role of spleen in the maintainance of
circulating leucocytes
Part I: Effects of splenectomy on peri-
pheral leucocytes
Indian J.Med.Res. 44 (1956), 701-709
zit.n.Kongr.zbl.inn.Med. 181 (1957), 48
- 73) Scherer, E.
Cytologische und karyometrische Untersuchungen
zur Strahlenwirkung auf Leber und Milz bei
Anwendung von Total- und Teilbestrahlung
a) I. Mitteilung:
Untersuchungen an der Leber der weißen Maus
Strahlentherapie 100 (1956), 86-103
b) II. Mitteilung:
Untersuchungen an der Milz
Strahlentherapie 100 (1956), 211-224
- 74) Scherer, E. und H.St.Stender
Strahlenpathologie der Zelle
Beiträge zur Zyto- und Histopathologie der
Strahlenwirkung
Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart 1963
- 75) Scherer, E. und F. Stolle
Das Verhalten der Zellmitochondrien in der
Mäusemilz unter Einwirkung einer Röntgentotal-
bestrahlung
Strahlentherapie 93 (1954), 317-320
- 76) Scherer, E. und W. Vogell
Elektronenoptische Untersuchungen zur Strah-
lenwirkung auf Leber, Milz und Niere
Strahlentherapie 106 (1958), 202-211
- 77) Schermer, S.
Die Blutmorphologie der Laboratoriumstiere
2. Aufl., Johann-Amborius-Barth-Verlag,
Leipzig 1958

- 78) Skalka, M. und L. Soskova
Zur Pathogenese der Leberschädigung nach
Röntgenbestrahlung
Naturw. 46 (1959), 430
- 79) Streicher, H.-J.
Chirurgie der Milz
Ihre pathophysiologischen Grundlagen und Er-
gebnisse
Erg.Chir. 42 (1959), 392-568
- 80) Szász, Gy. und A. Lux
Hämatologische Veränderungen nach Splenektomie
Zschr.inn.Med. 16 (1961), 63-66
- 81) Tanaka, T.
Einfluß der Röntgenbestrahlung der Milz auf
das Blutbild bei Blockierung des RHS
Tohoku J. Exper.Med. 31 (1937), 331-356
zit.n.Zbl.ges.Radiol. 27 (1938), 86
- 82) Töppner, R.
Das Myelogramm der weißen Laboratoriumsratte
Fol.haemat. (Leipzig) 66 (1942), 48-57
- 83) Verga, V. und A. Cali
Veränderungen des Lebergewebes der Ratte,
insbesondere des argentophilen Gerüsts nach
direkter, fraktionierter Röntgenbestrahlung
der Leber
Strahlentherapie 112 (1960), 608-612
- 84) Verger, P., J. Beutégeat und D. Dumas
Rôle de la rate dans la genèse des thrombo-
cytes et dans la maturation des mégacaryocytes
Étude expérimentale
Sem.hôp., Paris (1953), 381-384
zit.n.Kongr.zbl.inn.Med. 145 (1953), 207
- 85) Weinreich, J.
Milz und Leber in ihrem Einfluß auf das Blutbild
Untersuchungsergebnisse zum Problem des "Hyper-
splenismus"
Acta hepato-splenologica (Stuttgart) 10 (1963),

- 86) Wilson, M. und R.E. Stowell
Cytological changes following roentgen
irradiation of the liver in mice
J.Nat.Cancer Inst. (Washington) 13 (1953),
1123-1127
- 87) Wyatt, J.P. und S.C.Sommers
Chronic Marrow failure, Myelosclerosis and
extramedullary Hematopoiesis
Blood 5 (1950), 329-347
- 88) Yamaguchi, A.
Experimental studies on X-ray irradiation of
the spleen
Nagoya J. Med. Sc. 1 (1953), 111-117
zit. n. Zbl. ges. Radiol. 42 (1954), S. 292
- 89) Zappala, G.
Azione delle irradiazioni Roentgen sulla
eliminazione della T.I.F. dal Fegato
Radiol. Fisica 2 (1936), 297-305
zit.n.Zbl.ges.Radiol. 20 (1935), 691
- 90) Zwicker, M.
Beitrag zum Einfluß der Splenektomie auf
Blutbild und Knochenmarksausstrich
Fol.haemat. (Leipzig) 74 (1957), 109-124

Meine akademischen Lehrer in Marburg waren die Herren Professoren und Dozenten:

Aust, Beckmann, Berendes, Bickel, Bock, Bommer, Braun-Falco, Buchholz, Bücher, Cleve, Czock, Dimroth, Dittrich, Dölle, Ehrhardt, Exner, Förster, D.Franke, Gedigk, Golenhofen, Gross, Hering, Hamm, Hartmann, Hensel, Huber, Hess, Heuser, Hildebrandt, Hohorst, Hornung, Jacob, Kamke, Knauff, Kessler, Korb, Kottmeyer, Lang, Linneweh , Lübbers, Mahr, Martini, Marx, Mattes, Maurath, du Mesnil de Rochemont, Müller, Neubauer, Niessing, Oehme, Oehmig, Oksche, Peters, Petry, Richter, Rodeck, Rodenhäuser, Rohen, Rosemann, Sauer, Salfeld, Schermuly, Schiff, Schleyer, Schmitz, Schneider, Schwaiger, Schölmerich, Seidel, v. Stosch, Siegert, Siess, Staib, Stender, Straub, Streicher, Süsse, Vogell, Vogt, Walcher, Wendt, Würterle.

Dem Direktor der Klinik, Herrn Prof. Dr. R. du Mesnil de Rochemont, danke ich, daß mir zur Ausführung der Versuche sämtliche Hilfsmittel uneingeschränkt zur Verfügung standen.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Doz. Dr. R. Schneider für die liebenswürdige Überlassung des Themas, die anfängliche Anleitung und zahlreichen Ratschläge bei der Durchführung der Arbeit.

Lebenslauf

Als Sohn des Glasermeisters Werner Schmidt und seiner Ehefrau Annemarie, geb. Hartmann, wurde ich, Jürgen Schmidt, am 8. Januar 1936 in Kassel/Hessen geboren. Vom Herbst 1942 an besuchte ich die Bürgerschule 19/20 in Kassel-Wilhelmshöhe. Durch die Kriegsergebnisse bedingt war ich ab Sommer 1943 Schüler der Volksschule von Bad Sooden-Allendorf. Meine Mutter, meine beiden Schwestern und ich wurden im Dezember 1944 von dort nach Dilschhausen/Krs. Marburg/L. evakuiert, wo ich bis zum 8. März 1945 die ein-klassige Volksschule besuchte. Im Herbst 1945 kehrten wir nach Kassel zurück. Von nun an ging ich wieder für ein Jahr in die Bürgerschule 19/20 in Kassel-Wilhelmshöhe.

Ab Herbst 1946 besuchte ich das Realgymnasium Westertor in Kassel. Ostern 1954 verließ ich diese Schule, um im väterlichen Betrieb den Glaserberuf zu erlernen. Nebenbei besuchte ich das Abendgymnasium der Goethe-Schule Kassel; mein Ziel war es, dort das Abitur abzulegen.

Am 31. März 1957 bestand ich die Gesellenprüfung im Glaserhandwerk; am 28. September 1958 die Reifeprüfung.

Am 23. Oktober 1958 immatrikulierte ich mich an der medizinischen Fakultät der Philipps-Universität in Marburg an der Lahn.

Das Vorphysikum bestand ich am 6. August 1959, das Physikum am 26. Oktober 1961, und am 20. September 1965 legte ich das medizinische Staatsexamen ab. Seit dem 1. Oktober 1965 bin ich als Medizinalassistent in der Universitäts-Strahlenklinik Marburg a.d. Lahn tätig.

Jürgen Schmidt

